

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

EL



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Gebrauchsmuster**  
⑩ **DE 297 19 704 U 1**

⑤① Int. Cl. 8:  
**A 61 K 31/485**

②① Aktenzeichen:	297 19 704.5
⑥⑦ Anmeldetag: aus Patentanmeldung:	14. 2. 97 197 05 537.0
④⑦ Eintragungstag:	22. 1. 98
④③ Bekanntmachung im Patentblatt:	5. 3. 98

DE 297 19 704 U 1

⑦③ Inhaber:  
Gödecke AG, 10587 Berlin, DE

⑤④ Stabile Zubereitungen von Naloxonhydrochlorid

DE 297 19 704 U 1

06.11.97

GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN

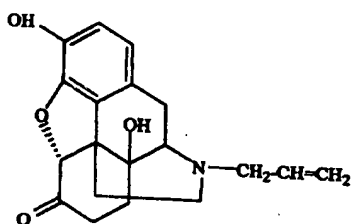
PD-6368-F

Stabile Zubereitungen von Naloxonhydrochlorid

BESCHREIBUNG

Das Gebrauchsmuster betrifft Stoffgemische, insbesondere Arzneimittelformen, welche einen Stabilisator enthalten, der die Dimerisierung des Naloxons zu Bisnaloxon verhindert, in Lösungen, besonders in sauren wässrigen Lösungen, sowie in festen oder halbfesten Stoffgemischen.

Naloxon, {(-)-12-allyl-7,7a,8,9-tetrahydro-7,3a-dihydroxy-4aH-8,9c-iminoethanophenanthro[4,5-bcd]furan-5,6H-on} ist ein Morphinantagonist (Narcanti<sup>®</sup>) der Formel



aus der Gruppe der Phenanthrenalkaloide.

Bisher ist man davon ausgegangen, daß Naloxon und seine Salze wie z.B das Hydrochlorid ziemlich stabile Verbindun-

gen sind, die auch in sauren Lösungen und unter dem Einfluß von Radikalbildnern wie z.B. Sauerstoff keiner nennenswerten Zersetzung (Oxidation, Dimerisierung, Umlagerung etc.) unterliegen.

Neuere Langzeituntersuchungen haben jedoch gezeigt, daß Naloxon, im Gegensatz zur etablierten Ansicht der Fachwelt, ein Stoff ist, der unter ungünstigen Bedingungen z.B. solche, die die Radikalbildung unterstützen, insbesondere zu unerwünschten intramolekularen Reaktionen neigt, aber auch mit Begleitstoffen reagieren kann. Der chemische Ablauf dieser Reaktionen ist noch nicht genauer untersucht, so daß deren Verhinderung sich vorerst auf empirische Ansätze und Versuche stützen muß.

Es wird derzeit angenommen, daß sich in einer selektiv verlaufenden Reaktion gemäß Formelschema I dimere Naloxon-derivate und hierbei insbesondere das 2,2'-Bisnaloxon bilden. Diese Reaktion wird nach unveröffentlichten Untersuchungen durch in der Lösung zusätzlich anwesende, stickstoffhaltige organische Verbindungen begünstigt. Ausgelöst wird diese Dimerisierung wahrscheinlich durch oxidierend wirkende Stoffe und/oder Radikale, die in geringen Mengen immer vorhanden sind. Die spontan und selektiv verlaufende Bildung von Bisnaloxon ist in der Literatur bisher nicht beschrieben und ist speziell in wäßriger, saurer Lösung überraschend, da die Bildung dimerer Verbindungen verwandter Substanzklassen in der Regel ziemlich drastische Reaktionsbedingungen und alkalisches Milieu erfordert, bzw. die Anwendung von stark oxidierend wirkenden Enzymen verlangt.

05.11.97

3

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die unerwünschte intramolekulare Umsetzung zu Bisnaloxon, aber auch die intermolekularen Reaktionen des Naloxons mit Begleitstoffen, zu verhindern und somit das Naloxon und dessen Salze insbesondere als Wirkstoff in festen und flüssigen Arzneimittelformen wirksam zu stabilisieren.

Zur Lösung dieser Aufgabe wurden zunächst Modellreaktionen entwickelt, die (ebenso wie die spontan ablaufende Dimerisierung von Naloxon) zu Bisnaloxon führen. Im Gegensatz zur spontan ablaufenden Dimerisierung, die unter Stressbedingungen in der Regel nach Ablauf von einigen Wochen beobachtet werden kann, sollten diese Modellreaktionen im Zeitrahmen von einigen Stunden bis Tagen in gleicher Weise ablaufen. In einem zweiten Schritt wurde dann untersucht auf welche Weise die induzierten Nebenreaktionen möglichst quantitativ unterdrückt werden können.

Als geeignete Modellreaktionen haben sich das mehrstündige Erhitzen von salzsauren Naloxonhydrochloridlösungen auf 70°C, die Oxidation der Lösung mit einer verdünnten Kaliumpermanganatlösung im sauren Bereich, die Oxidation mit einer Aufschlämmung von Eisen(III)oxid in salzsaurer Lösung, das Erhitzen der Lösung in Gegenwart von Azobisisobutyronitril, sowie das Bestrahlen einer azobisisobutyronitrilhaltigen Naloxonhydrochloridlösung mit intensivem Tageslicht erwiesen. Alle Reaktionen führten zunächst sehr selektiv zur Bildung von Bisnaloxon in Mengen von ca. 5 - 10%, die Bestrahlung der Lösung ergab bis zu 40% Bisnaloxon. Bei längerer Dauer der Reaktion und unter

drastischeren Bedingungen traten dann naturgemäß auch andere Umwandlungsprodukte des Naloxonhydrochlorids auf.

Im Rahmen der umfangreichen Untersuchungen wurde die inhibierende Wirkung einer ganzen Reihe von Substanzen geprüft. Diese Substanzen wurden naloxonhydrochloridhaltigen Lösungen in definierten Mengen zugesetzt und die jeweils erhaltenen Mischungen einer oder mehreren Modellreaktionen unterworfen.

Zunächst wurden typische Radikalfänger bzw. Antioxidantien eingesetzt. Die Wirksamkeit der Inhibitoren wurde anhand der verzögerten bzw. nicht beobachteten Bildung von Bisnaloxon getestet. Zur Quantifizierung von Bisnaloxon in naloxonhydrochloridhaltigen Lösungen wurden speziell hierfür geeignete HPLC-Methoden und HPTLC-Methoden entwickelt.

Als überraschend bereits in äußerst geringen Konzentrationen als Stabilisatoren wirksam erwiesen sich Antioxidantien wie Schwefeldioxid, Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Ascorbinsäure und deren Derivate und Tocopherol sowie dessen wasser- und fettlöslichen Derivate wie z. B. Tocofersolan® oder Tocopherolacetat. Aber auch Sulfite, Bisulfite und Hydrogensulfite von Kalium-, Calcium und anderen Metallen zeigen eine gute, die Dimerisierung inhibierende Wirkung.

Erstaunlicherweise waren aber auch Verbindungen wirksam, deren antioxidative und Radikalfängerwirkung sonst kaum zum Tragen kommt oder überhaupt nicht bekannt ist:

PHB-Ester, BHA, BHT, Gallate sowie niedere Fettsäuren, wie Ameisen-, Essig-, und Propionsäure, Fruchtsäuren, wie z.B.

05.11.97

5

Äpfel-, Fumar-, Milch-, Citronen-, und Weinsäure, aber auch Phosphorsäuren wie z.B. Orthophosphorsäure, Sorbin- und Benzoessäure sowie deren Salze, Ester, Derivate und isomere Verbindungen, Ascorbylpalmitat, Lecithine, ein- und mehrfach hydroxylierte Benzolabkömmlinge, wie z.B. Phenol, Hydrochinon oder Kresol, Äthylendiamintetraessigsäure und deren Salze, Citraconsäure, Cystein, L-Cystin, Conidendrine, Diäthylcarbonate, Methylendioxyphenole, Kephaline,  $\beta, \beta'$ -Dithiopropionsäure, Biphenyl und andere Phenylderivate.

Schwach inhibierend sind Salze der Salpeter- und salpetrigen Säure.

Durch Zugabe der angegebenen Inhibitoren in den geeigneten Konzentrationen, die sich mittels der beschriebenen Kurzttests für die jeweilige Zusammensetzung rasch und zuverlässig feststellen lassen, läßt sich Naloxon insbesondere in Arzneimitteln, die weitere Hilfs- und Wirkstoffe enthalten, hervorragend und sicher stabilisieren.

Gegenstand des Gebrauchsmusters sind feste, halbfeste oder flüssige Arzneimittelformen enthaltend Naloxon oder ein pharmakologisch annehmbares Salz des Naloxons, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelformen einen die Dimerisierung des Naloxons verhindernden Stabilisator in einer Konzentration von 0.001 bis 5 Gew% , bevorzugt 0.001 bis 1 Gew.%, besonders bevorzugt 0,01 bis 0.5 Gew% bezogen auf die Gesamtmasse des Stoffgemisches enthalten.

Im folgenden wird die Ausführbarkeit anhand von Beispielen näher erläutert. Sie sollen die vorliegende Erfindung jedoch in keiner Weise einschränken.

#### Beispiel 1

61,15 mg Naloxonhydrochlorid werden in 10 ml destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird in einem verschlossenen Glasfläschchen bei 40°C gelagert. Diese Lagertemperatur entspricht der in den ICH-Richtlinien zur Stabilitätsprüfung von Arzneimitteln vorgeschriebenen Temperatur für Streßstabilitätsprüfungen. Nach 15 Tagen bzw. 2 Monaten wird der Bisnaloxongehalt der Lösung mittels HPLC bestimmt. Figur 2 zeigt, daß der Bisnaloxongehalt von <0.01% in der Ausgangslösung nach 2 Monaten auf 0.2% angestiegen ist.

#### Beispiel 2

61,15 mg Naloxonhydrochlorid werden in 10 ml destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird in einem verschlossenen Glasfläschchen auf 70°C erwärmt und die Bildung von Bisnaloxon mittels HPLC über mehrere Tage gemessen. Figur 2 zeigt, daß der Gehalt an Bisnaloxon innerhalb von 9 Tagen auf ca. 3 % ,bezogen auf eingesetztes Naloxon, ansteigt.

#### Beispiel 3

61,15 mg Naloxonhydrochlorid werden in 10 ml destilliertem Wasser gelöst. Man setzt der Lösung a) 0,8 mg Eisen(III)oxid zu (Reihe 1), einer in gleicher Weise



bereiteten Naloxonhydrochloridlösung in Wasser setzt man b) 0,8 mg Azobisisobutyronitril (AIBN) (Reihe 2) und einer weiteren Lösung c) 0,85 mg Kaliumpermanganat (Reihe 3) zu. Die Lösungen werden in verschlossenen Glasfläschchen gelagert. Die Lösungen a) und c) werden bei Raumtemperatur gelagert, Lösung b) wird auch bei Raumtemperatur gelagert, zusätzlich wird die Lösung aber in einem Lichtschrank mit tageslichtähnlichem Licht bestrahlt. Figur 3 zeigt, daß sich in allen Lösungen beträchtliche Mengen von Bisnaloxon bilden.

#### Beispiel 4

Man stellt vier Lösungen von Naloxonhydrochlorid in destilliertem Wasser, wie im Beispiel 1 beschrieben, her. Zur Lösung A werden 10,1 mg Ascorbinsäure, zur Lösung B 9,8 mg Natriumsulfit, zur Lösung C 9,5 mg Natriumbisulfit und zur Lösung D 20,6 mg Tocopherolacetat zugegeben. Die Lösungen werden in verschlossene Glasfläschchen abgefüllt und wie im Beispiel 2 beschrieben mehrere Tage auf 70°C erwärmt.

Mittels chromatographischer Methoden wird die Bildung von Bisnaloxon bestimmt. Figur 4 zeigt, daß die genannten Substanzen alle einen inhibierenden Effekt besitzen. Möglicherweise ist dieser bei der Ascorbinsäure aufgrund der bekannten pH- und Temperaturlabilität der Substanz hier weniger ausgeprägt als bei den anderen verwendeten Verbindungen.

Dieses Beispiel belegt, daß die vorgeschlagenen Stoffe in der Lage sind, die Bildung von Bisnaloxon in sauren Naloxonhydrochloridlösungen zu verhindern.

Beispiel 5

Man stellt vier Lösungen von Naloxonhydrochlorid in destilliertem Wasser, wie im Beispiel 1 beschrieben, her. Zu den Lösungen setzt man jeweils soviel Natriumbisulfit zu, daß daraus Lösungen resultieren, die 0,001 Gew% Bisulfit (=Lösung E), 0,01 Gew% Bisulfit (=Lösung F), 0,1 Gew% Bisulfit (=Lösung G) und 1 Gew% Bisulfit (=Lösung H) enthalten. Man unterwirft diese Lösungen der im Beispiel 3 unter c) genannten Modellreaktion, d.h. der Oxidation mit geringen Mengen Kaliumpermanganat bei Raumtemperatur. Figur 5 zeigt, daß in Abhängigkeit von der Bisulfitkonzentration ein unterschiedlich stark ausgeprägter inhibierender Effekt nachweisbar ist. Bisulfitkonzentrationen um und unter 0,01 % inhibieren in dieser Modellreaktion nur schwach bis gar nicht, über 0,01 % dagegen deutlich.

Beispiel 6

Man stellt vier Lösungen von Naloxonhydrochlorid in destilliertem Wasser, wie im Beispiel 1 genannt, her. Zu den Lösungen gibt man jeweils soviel Natriumbisulfit, daß daraus Lösungen resultieren, die 0,001 Gew% Bisulfit (=Lösung I), 0,01 Gew% Bisulfit (=Lösung K), 0,1 Gew% Bisulfit (=Lösung L) und 0,2 Gew% Bisulfit (=Lösung M) enthalten. Man unterwirft diese Lösungen der im Beispiel 2 beschriebenen Modellreaktion, d.h. erwärmt die Lösungen über mehrere Tage auf 70°C. Figur 6 zeigt, daß bei allen Bisulfitkonzentrationen ein inhibierender Effekt nachweis-

05.11.97

9

bar ist, der je nach Bisulfitkonzentration unterschiedlich stark ausgeprägt, aber in jedem Fall nachweisbar ist.

**SCHUTZANSPRÜCHE**

1. Feste, halbfeste oder flüssige Arzneimittelform enthaltend Naloxon oder ein pharmakologisch annehmbares Salz des Naloxons, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelform mindestens einen die Dimerisierung des Naloxons verhindernden Stabilisator in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew%, bezogen auf die Gesamtmasse des Stoffgemisches enthält
2. Arzneimittelform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß diese mindestens einen Stabilisator in einer Menge von 0,01 bis 1 Gew.% enthält.
3. Arzneimittelform gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß diese mindestens einen Stabilisator in einer Menge 0,01 bis 0.5 Gew% enthält..
4. Arzneimittelform gemäß der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator ausgewählt ist aus:  
Schwefeldioxid, Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Ascorbinsäure und deren Derivate und Tocopherol sowie dessen wasser- und fettlöslicher Derivate wie z. B. Tocofersolan® oder Tocopherolacetat, Sulfite, Bisulfite und Hydrogensulfite von Alkali- Erdalkali- und anderen Metallen, PHB-Ester, BHA, BHT, Gallate sowie niedere Fettsäuren, Fruchtsäuren, Phosphorsäuren, Sorbin- und Benzoessäure sowie deren Salze, Ester,

05.11.97

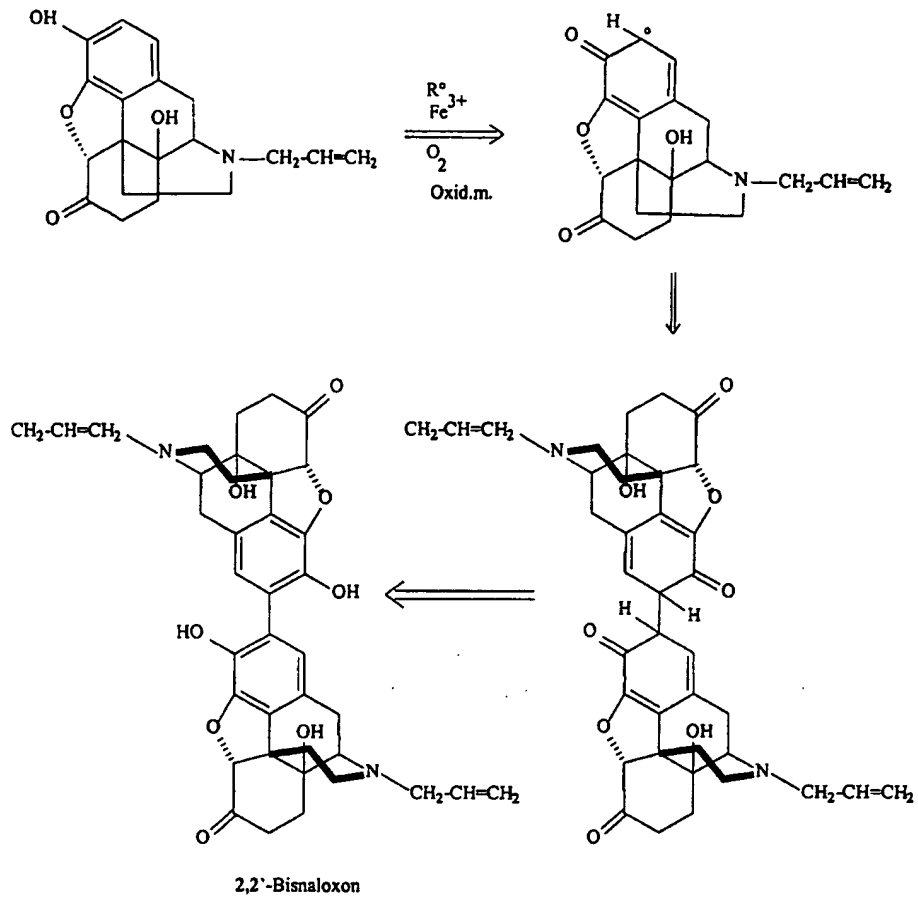
11

Derivate und isomere Verbindungen, Ascorbylpalmitat, Lecithine, ein- und mehrfach hydroxylierte Benzolabkömmlinge, Äthylendiamintetraessigsäure und deren Salze, Citraconsäure, Cystein, L-Cystin, Conidendrine, Diäthylcarbonate, Methylendioxyphenole, Kepheline,  $\beta, \beta'$ -Dithiopropionsäure, Biphenyl und andere Phenyl-derivate zur Verhinderung der Dimerisierung von Naloxon.

05.11.97

12

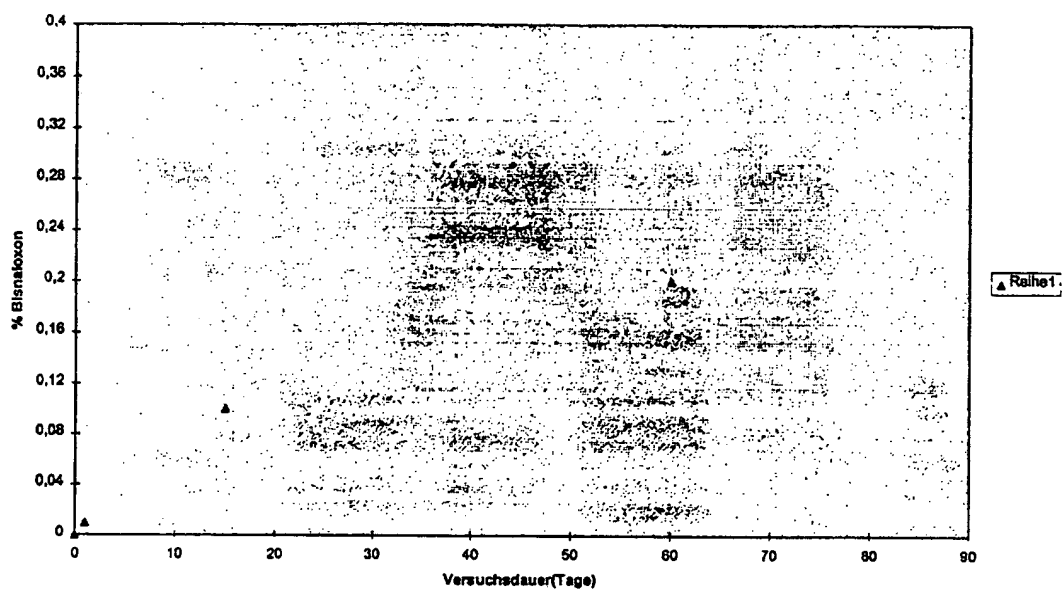
# Formelschema I



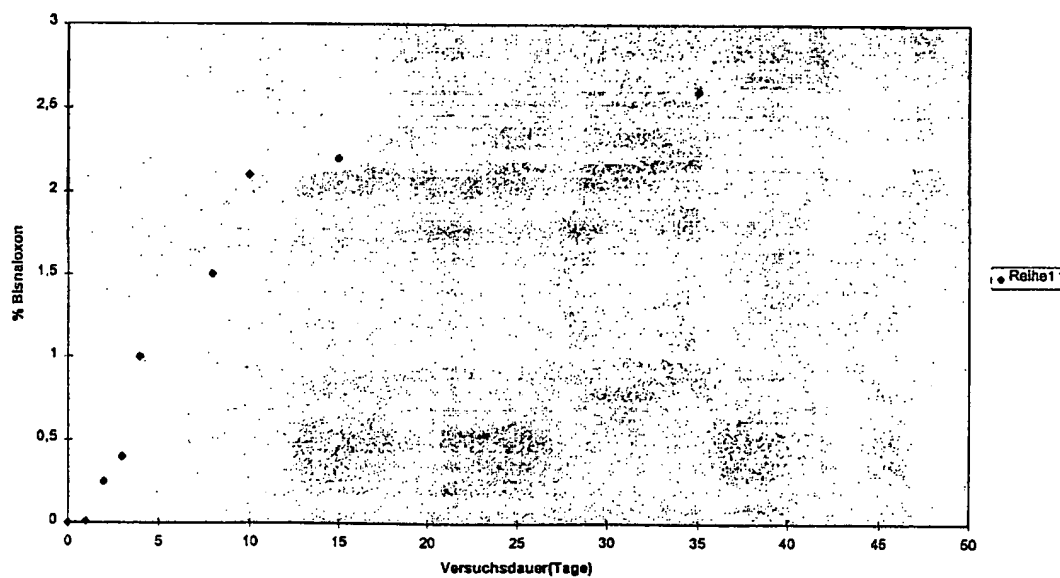
Bildung von 2,2'-Bisnaloxon aus Naloxon in wäßrigen, sauren Lösungen

Figur 2

Bildung von 2,2'-Bisnaloxon aus Naloxonhydrochlorid in wässriger, saurer Lösung bei 40°C



Bildung von 2,2'-Bisnaloxon aus Naloxonhydrochlorid in wässriger, saurer Lösung bei 70°C

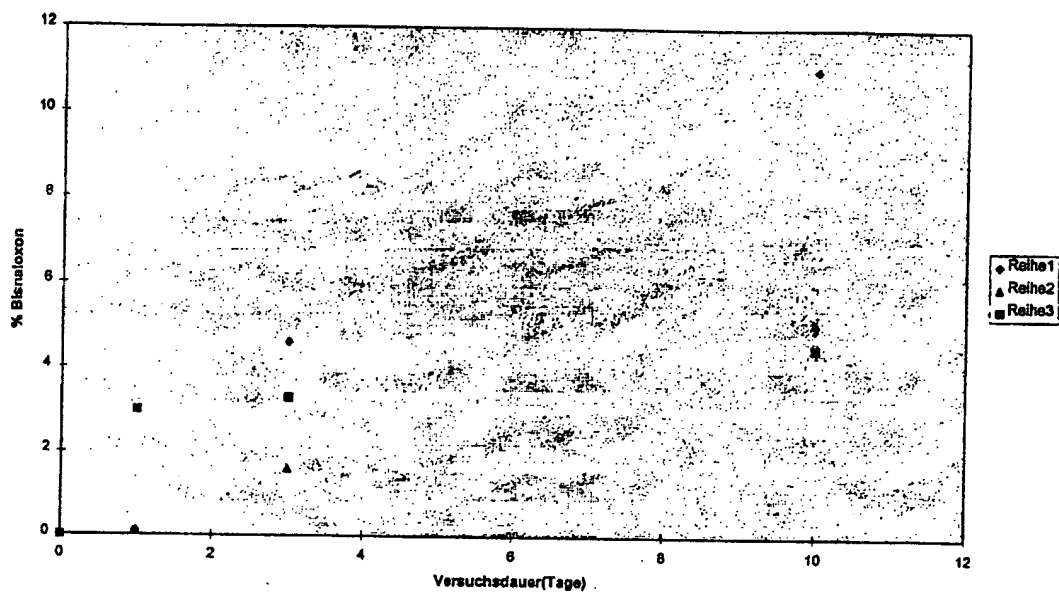


06.11.97

14

Figur 3

Beispiel 3-Modellreaktionen



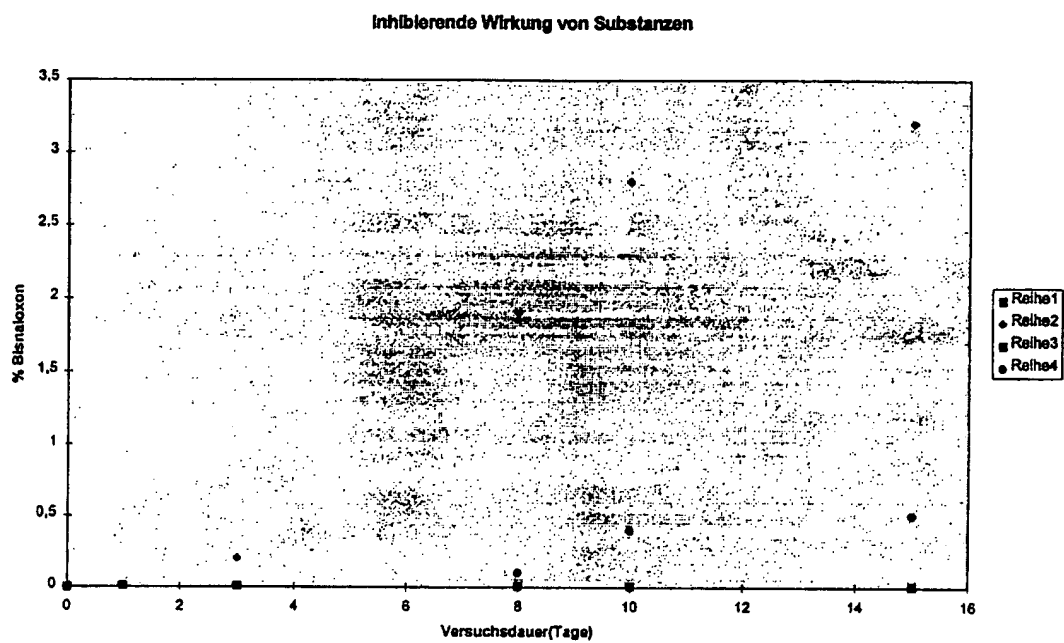
Reihe 1: Reaktion mit Eisen(III)oxid

Reihe 2: Reaktion mit AIBN und Licht

Reihe 3: Reaktion mit Kaliumpermanganat



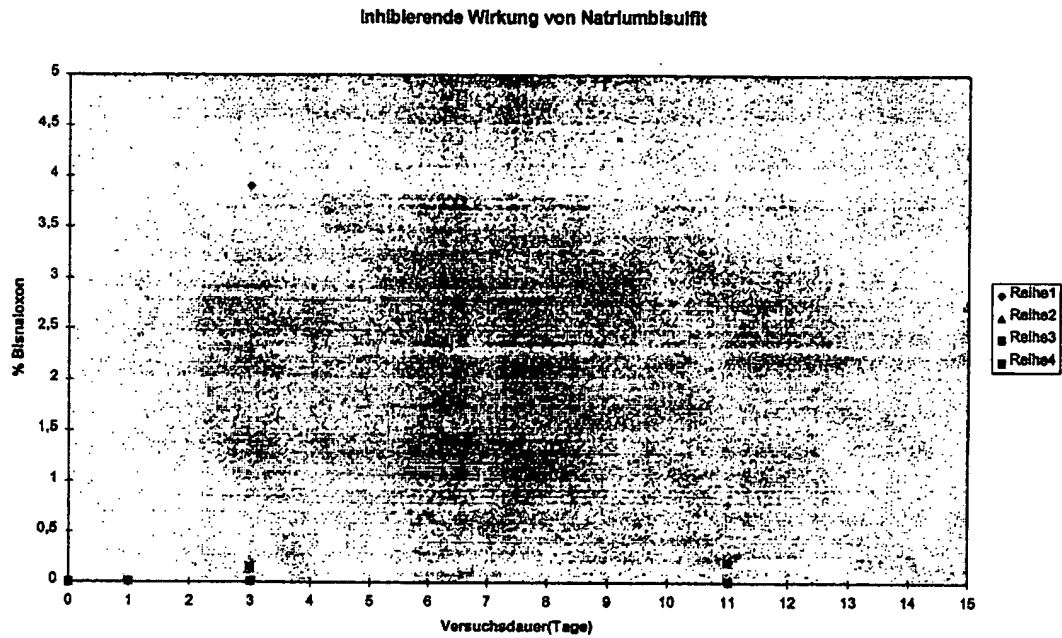
Figur 4



Reihe 1: Ascorbinsäure  
Reihe 2: Natriumsulfit  
Reihe 3: Natriumbisulfit  
Reihe 4: Tocopherolacetat

Figur 5

## Beispiel 5 - Modellreaktion 3c

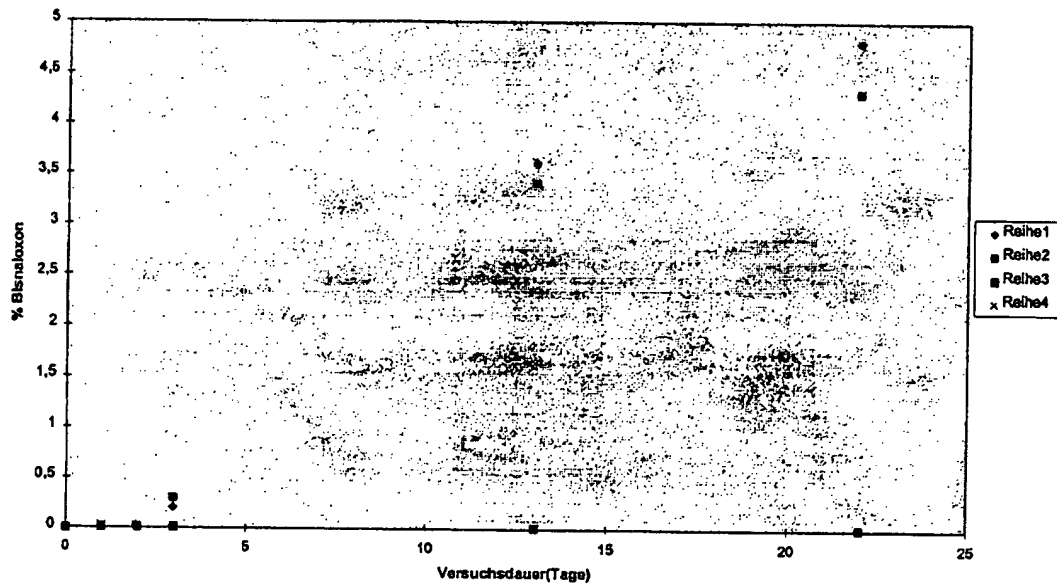


- Reihe 1: 0.001% Natriumbisulfitkonzentration (Lösung E)  
Reihe 2: 0.01 % Natriumbisulfitkonzentration (Lösung F)  
Reihe 3: 0,1 % Natriumbisulfitkonzentration (Lösung G)  
Reihe 4: 1 % Natriumbisulfitkonzentration (Lösung H)

Figur 6

Beispiel 6

Inhibierende Wirkung von Natriumbisulfit-Erhitzen auf 70°C



Reihe 1: 0.001 % Natriumbisulfitkonzentration (Lösung I)  
Reihe 2: 0.01 % Natriumbisulfitkonzentration (Lösung K)  
Reihe 3: 0.1 % Natriumbisulfitkonzentration (Lösung L)  
Reihe 4: 0.2 % Natriumbisulfitkonzentration (Lösung M)

German Patent DE 297 19 704

Translation of claims

CLAIMS

1. Solid, semi-solid or liquid form of medication, containing naloxone or a pharmacologically acceptable salt of naloxone, characterized in that the form of medication contains at least one stabilizer, which prevents the dimerization of the naloxone, in a quantity of 0.001 to 5 weight %, referred to the total mass of the substance mixture.

2. The form of medication according to claim 1, characterized in that it contains at least one stabilizer in a quantity of from 0.01 to 1 weight %.

3. The form of medication according to claims 1 and 2, characterized in that it contains at least one stabilizer in a quantity of from 0.01 to 0.5 weight %.

4. The form of medication according to claims 1 through 3, characterized in that the stabilizer is selected from the group comprising:

sulfur dioxide, sodium sulfite, sodium bisulfite, ascorbic acid and its derivatives and tocopherol and its water- and fat-soluble derivatives, such as Tocofersolan(R) or tocopherol acetate, sulfites, bisulfites and hydrogen sulfites of alkali metals, alkaline-earth metals and other metals, PHB esters, BHA, BHT, gallates, and low fatty acids, fruit acids, phosphoric acids, sorbic and benzoic acid and their salts, esters, derivatives and isomeric compounds,

ascorbyl palmitate, lecithins, singly and multiply hydroxylated benzene derivatives, ethylenediaminetetraacetic acid and its salts, citraconic acid, cysteine, L-cystine, conidendrins, diethylcarbonates, methylene dioxyphenols, kephalins,  $\beta$ - $\beta$ -dithiopropionic acid, and biphenyl and other phenyl derivatives for preventing the dimerization of naloxone.